

Aus dem Pathologischen und Gewerbepathologischen Institut Gelsenkirchen

Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Mohr

Morphologische Reaktionen und Komplikationen der BCG-Impfung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Franz-Joachim Edelbroich

aus Altenhundem

1981

Aus dem Pathologischen und Gewerbepathologischen Institut Gelsenkirchen

Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Mohr

Morphologische Reaktionen und Komplikationen der BCG-Impfung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und

6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Franz-Joachim Edelbroich

aus Altenhundem

Dekan: Prof. Dr. H. Themann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Mohr

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ritzerfeld



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Aus dem Pathologischen und Gewerbepathologischen Institut Gelsenkirchen

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Mohr

Korreferent: Prof. Dr. Ritzerfeld

Zusammenfassung

Franz-Joachim Edelbroich

MORPHOLOGISCHE REAKTIONEN UND KOMPLIKATIONEN DER BCG-IMPfung

In der vorliegenden Arbeit werden die morphologischen Reaktionen und Komplikationen nach BCG-Impfung dargestellt. Die Fragestellung ergab sich aus einem Untersuchungsgut von 6 Fällen, die dem Institut zur histologischen Begutachtung als Komplikation nach BCG-Impfung übergeben wurden.

Nach einer kurzen Literaturübersicht über die Geschichte der BCG-Impfung wird der zeitliche Ablauf der morphologischen Veränderungen nach BCG-Impfung am Injektionsort und in den zugehörigen regionären Lymphknoten beschrieben, wobei es nach einer rein leukozytären Frühphase nach 3 Wochen zur Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes kommt. Dieses Granulationsgewebe, welches sich von gewöhnlichem tuberkulösen Granulationsgewebe nach VORTEL durch das Vorhandensein von Schaumann-Körpern und nicht lipoiden Kristallen unterscheidet, zeichnet sich nach 4 Monaten durch eine Vermehrung kollagener Fasern aus, sodaß schon ab 8 Monaten nach der Impfung eine Narbe entwickelt sein kann, die regelmäßig aber erst nach 4 Jahren vorhanden ist.

Es folgt die Vorstellung des Untersuchungsgutes mit Beschreibung der histologischen Veränderungen. In der anschließenden Diskussion wird näher auf die verschiedenen Möglichkeiten der Entstehung von Impfkomplicationen eingegangen, beim histologischen Vergleich der von VORTEL und auch STOJANOV beschriebenen Impfreaktionen und dem eigenen Untersuchungsgut kann aufgezeigt werden, daß es sich in allen Fällen um unspezifische Komplikationen handelt, welche in 3 Fällen auf nicht streng intrakutane Applikation des Impfstoffes - wie sie von den Herstellern der BCG-Vaccine ausdrücklich gefordert wird - zurückzuführen sind. In den anderen Fällen läßt sich aufgrund einer für den Normalablauf der Impfreaktion atypischen teils massiven leukozytären Infiltration eine im Gefolge der BCG-Impfung aufgetretene Sekundärinfektion als sehr wahrscheinlich ansehen und in einem Fall durch Nachweis von *Bact. proteus mirabilis* auch bakteriologisch erhärten.

Tag der Promotion: 13. 5. 81

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Meiner Frau und meinen Eltern

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Einleitung und Vorwort

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Fragestellung	8
Literaturübersicht über Entwicklung und Klinik der BCG-Impfung	9
Pathologie und Morphologie der BCG-Impfreaktion	20
Eigene Untersuchungen	25
Kasuistik	25
Untersuchungsgut und Methode	26
Ergebnisse der histologischen Untersuchung	26
Schematische Zusammenfassung	30
Diskussion	31
Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	40
Lebenslauf	54

Einleitung und Fragestellung

1975 wurde in Deutschland der BCG-Impfstoff, hergestellt von den Behring Werken und zugelassen von der staatlichen Prüfbehörde, auf Empfehlung der WHO nicht mehr aus dem Substamm "Göteborg", dessen Schutzwirkung zweifelhaft geworden war, sondern aus dem Substamm "Kopenhagen" hergestellt. Mit der Umstellung traten jedoch verstärkt Impfulzera und BCG-Lymphadenitiden auf, welche teilweise chirurgisch angegangen werden mußten. Sechs solcher Lymphknotenexzidate wurden dem Pathologischen Institut Celsenkirchen (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Mohr) zur Begutachtung überstellt. Sie waren der Anlaß zu der vorliegenden Arbeit, die klären soll, ob die in den vorliegenden Fällen aufgetretenen Impfkomplicationen durch den neuen BCG-Stamm oder durch eine Verunreinigung des Impfstoffes hervorgerufen worden sind.

Literaturübersicht über Entwicklung und Klinik der BCG-Impfung

Am 24. 3. 1882 gab Robert Koch in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin in seinem berühmten Vortrag " Die Ätiologie der Tuberkulose " die Entdeckung der "Tuberkelbazillen" bekannt. Neun Jahre später legte er mit seinem "Grundversuch" das Fundament, auf dem die gesamte moderne Lehre von der Prophylaxe der Tuberkulose aufgebaut wurde. Am 13. 1. 1891 hat er dieses Phänomen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift mit folgenden Worten beschrieben: " Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbazillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Verlauf von 10-14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4-6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern am nächsten oder zweiten Tag tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5-1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen, und es bleibt dann eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden. Diese auffallende Wirkung kommt nun aber nicht etwa ausschließlich den lebenden Tuberkelbazillen zu, sondern findet sich ebenso bei den abgetöteten, ganz gleich, ob man sie, wie ich es anfangs versuchte, durch niedrige Temperaturen von längerer Dauer, oder durch Siedehitze, oder durch gewisse Chemikalien zum Absterben gebracht hat." Die Konsequenz aus diesem Versuch ist die, daß einer chronischen, noch nicht weit fortgeschrittenen Primärinfektion, dann eine zweite abgeschwächte Infektion folgt, wenn sie durch die gleichen Erreger hervorgerufen worden ist. Die im Verlauf der Primärinfektion sich entwickelnde Antikörperbildung erklärt die abgeschwächte Reaktion nach Reinfektion. Diese Reagibilität ist seit v. Pirquet als "Tuberkulinallergie" bekannt. Sie ist der wesentliche Faktor dieser Immunität bei Tuberkulose. Diese hält jedoch nur so lange an, wie der Organismus Mykobakterium tuberculosis beherbergt. Der BCG-Impfung liegt somit das Bestreben zugrunde, eine "Infektionsimmunität" durch einen künstlichen Primärinfekt zu erzielen, der möglichst lange im

menschlichen Körper bleibt, aber mit Sicherheit nicht zu einer progredienten Tuberkulose führt.

Dieses Prinzip wurde durch CALMETTE und GUÉRIN mit der Schaffung des BCG-Impfstoffes verwirklicht.

Bereits vor der Entdeckung des BCG-Impfstoffes waren zahlreiche Versuche unternommen worden, einen Schutzimpfstoff, vor allem zur Eindämmung der Rindertuberkulose zu entwickeln. Die Palette reichte von Extrakten und Stoffwechselprodukten der Mykobakterien, teilweise mit chemischen Zusätzen angereichert, bis hin zu den voll virulenten Erregern. Erwähnung verdienen vor allem das Bovovakzin von Behring's, das Taumuran Robert KOCH's, sowie der sogenannte A-O Impfstoff der Japaner ARIMA, AOYAMA und OHNAVA.

1902 vertrat v. BEHRING die Meinung, daß die Lungentuberkulose nicht durch eine aerogene Infektion zustandekomme, sondern meistens einer intestinalen Infektion im frühen Kindesalter zuzuschreiben sei. CALMETTE und GUÉRIN beschlossen, diese Hypothese zu überprüfen und begannen, Kälber in großem Umfang mit Rindertuberkelbakterien zu füttern. Dazu benötigten sie jedoch eine sehr homogene Erregersuspension, was mit den damaligen Techniken nur sehr unvollkommen zu ermöglichen war. Schließlich gingen sie dazu über, die Kulturen unmittelbar auf Kartoffelschnitten zu züchten, welche in 5% Glycerin enthaltender Rindergalle gekocht waren. Die Kultur, ein hochvirulenter boviner Stamm, 1902 von NOCARD aus einem tuberkulösen Kuheuter gezüchtet, ließ sich so mit physiologischer Kochsalzlösung leicht emulgieren. Die erste Überimpfung auf Gallekartoffeln wurde am 7. Februar 1908 vorgenommen. CALMETTE und GUÉRIN mußten jedoch bald entdecken, daß die Kultur bei weiterer Überimpfung immer mehr ihre Virulenz verlor. Trotzdem setzten sie die Überimpfung weiter fort, bis der Stamm schließlich für alle Versuchstiere apathogen geworden war. 1921 schreibt CALMETTE: " Nach 230 Passagen bei 38° C, die in 13 Jahren unter gleichen Bedingungen durchgeführt worden waren, hatte unser Bazillus jede Fähigkeit verloren, Bildung erfolgreich überimpfbarer Tuberkel hervorzurufen." Weiter berichteten sie, " daß der BCG Bazillus (BCG=Bacille bilié Calmette Guérin) ein ausgezeichnetes Antigen ist und daß er im Tierkörper, in den er eingeführt wird, die Bildung von Antikörpern bewirkt, die identisch mit denen zu sein scheinen, die nach Infektion normal virulenter oder abgeschwächter Erreger oder nach natürlicher tuberkulöser Infektion auftreten." Histologisch stellte sich bei den mit 15 mg i.v. geimpften Kaninchen eine Knötchenaussaat in Lunge, Leber und Milz dar, wobei es jedoch nach 7-8 Monaten zu einer Restitutio ad integrum kam. CALMETTE erklärt das BCG hinsichtlich seiner Virulenz und Pathogenität als "Virus fixe".

Von Juli 1921 bis Juli 1924 erfolgte eine erste Serie von Impfungen an Neugeborenen durch WEIL-HALLÉE, TURPIN und DEVAIGNÉ. Den Säuglingen wurde 3x 1 cg BCG (ca. 1,2 Milliarden Bazillen) oral verabfolgt. Von 67 Kindern, die in infektiöser Umgebung aufwuchsen, starb nur eines, wobei zu bedenken ist, daß die Immunität analog einer natürlichen Infektion erst nach ca. 30 Tagen einsetzt und ihre Dauer sowohl von Qualität als auch von Quantität der Keime abhängt.

Nach den ersten Veröffentlichungen begann man sich auch in anderen Ländern für diese "neue Waffe gegen die Tuberkulose" (KLEINSCHMIDT) zu interessieren. 1924 wurde in Norwegen, kurz darauf in Schweden und Dänemark mit Impfungen begonnen. 1925 führte TARAESVIC in der Ukraine Probeimpfungen durch, nachdem er von CALMETTE einen Impfstamm erhalten hatte. Die Impfungen wurden später unter staatlicher Lenkung auf die gesamte UDSSR ausgedehnt.

1927 führte WALLGREN in Schweden die intrakutane Impfung ein, die heute bis auf wenige Ausnahmen in der ganzen Welt angewandt wird. In den USA begannen LEVINE und SACKETT 1926 eine Studie über die BCG-Impfung bei New Yorker Kindern. Da die Kinder jedoch direkt post vaccinationem in ihre infektiöse Umgebung zurückkehrten, konnte nahezu zwangsläufig kein Unterschied in der Morbidität zwischen geimpften und nicht geimpften Kindern gefunden werden. Obwohl der Fehler bei dieser Studie klar zutage liegt, war das Ergebnis aber lange Zeit in den USA und anderswo das Hauptargument der BCG Gegner.

Auch in Deutschland wurde Interesse für die neue Impfung bekundet. 1929 erhielt der Direktor des Stadtkrankenhauses in Lübeck DEYCKE von CALMETTE einen BCG Stamm zur Weiterzüchtung. Doch bereits die ersten Impfungen führten zu einer Katastrophe. Von den zwischen Dezember 1929 und April 1930 genau nach Vorschrift geimpften 251 Säuglingen erkrankten die meisten schwer, 72 (=28,7%) starben an ausgedehnten tuberkulösen Veränderungen. Nach Bekanntwerden der ersten Fälle wurde vom Reichsinnenministerium sofort eine Kommission eingesetzt, die vorrangig mit der Aufklärung des Unglücks beauftragt wurde. Das Problem wurde interdisziplinär in Angriff genommen und unter dem Gesichtspunkt der Epidemiologie (MOEGLING), der Pathologie und Klinik (SCHÜRMANN; KLEINSCHMIDT) und der Mikrobiologie (LANGE, PESCATORE) überprüft. Die abschließende Zusammenfassung der Ergebnisse, die 1935 erschien, konnte als Ursache des Unglücks aufzeigen, daß der BCG Stamm mit dem im gleichen Labor gezüchteten virulenten humanen Tuberkelbakterienstamm "Kiel" verwechselt worden war. In derselben Untersuchung konnten jedoch auch wertvolle Erfahrungen und neue Erkenntnisse über die Pathogenese und den Verlauf der Kinder- und Säuglingstuberkulose

gewonnen werden, da man durch dieses Unglück in die Lage versetzt war, sowohl den Zeitpunkt der Infektion genau zu kennen als auch ihren Ablauf genau zu verfolgen.

Trotz der damit erwiesenen Unschuld des BCG-Stammes an dem Lübecker Unglück, war der psychologische Schock so groß, daß an eine Weiterführung der Impfung in Deutschland vorerst nicht gedacht werden konnte. Auch in anderen Ländern hatte die Lübecker Katastrophe Bestürzung hervorgerufen, und man beschloß vielerorts, den Impfstoff nur noch von einem einzigen Laboratorium herstellen zu lassen, mit der Auflage, nur diese Aufgabe zu übernehmen, wie es damals schon in den skandinavischen Ländern üblich war und heute allgemein praktiziert wird.

1936 begannen ARONSON und PALMER in Alaska eine der bisher sorgfältigsten Studien über die Wirksamkeit des BCG. Sie stellten 1551 geimpfte Indianer im Alter von 1-19 Jahren einer ebenfalls tuberkulinnegativen Kontrollgruppe gleichen Alters und gleicher Stammeszugehörigkeit gegenüber. Die Indianer wurden deswegen ausgewählt, weil die Tuberkulosehäufigkeit in deren Reservaten besonders hoch war. Nach 15 Jahren lagen erste Ergebnisse vor, die zeigten, daß sich die Mortalität zwischen Geimpften und Nichtgeimpften wie 1:8,5 verhielt, und die Morbidität je nach Alter zwischen 1:3,8 und 1:8,8, im Mittel also 1:5,2 betrug.

ROSENTHAL, LESLIE und LOEWINSOHN veröffentlichten 1948 ihre Impferfahrungen an Kindern aus Slums und Kinderheimen. Die Kinder wurden dabei mit der von ROSENTHAL 1937 entwickelten Multipunkturmethode geimpft. Hierbei handelte es sich um eine mit kurzen Stacheln besetzte Platte. Die Stacheln wurden mit der Impfflüssigkeit getränkt und kurz in die Haut gedrückt. Dadurch fiel die Gefahr des zu tiefen Injizierens weg, dafür mußte aber die Konzentration des Impfstoffes erhöht werden. Die Ergebnisse bezüglich der Schutzwirkung des BCG waren jedenfalls ähnlich positiv wie die in den Studien ARONSONS. Einen schematischen Überblick über diese beiden Studien zeigt die nachfolgende Tabelle.

Tab. 1 Zusammengefaßte Ergebnisse aus 2 kontrollierten BCG-Studien
(Brit. Med. Res. Council 1972)

Population und Untersucher	Beginn und Nachbeobach- tung Zeit	Tuberkulin- Vortest	Hersteller der Vakzine	Dauer der Nach- beobach- tungszeit	Versuchs- gruppe	Zahl der Teilnehmer	Fälle von Tuberkulose		Schutz- effekt %
							Nr.	Rate	
Nordamerik. Indianer (Stein u. 1953)	1935-38 —— 0-20 Jahre	negativ auf 0,005 mg PPD- Seibert (250 TE)	Henry Phipps Institute, Philadelphia	9-11	ungeimpft	1457	238	1563	80 %
					BOG	1551	64	320	
erhöht exposi- tionsgefährde- te Säuglinge in Chicago (Rosenthal u. Mitarb. 1961)	1937-48 unter 3 Monate	kein Tuberkulin- vortest	Tice Laboratory, Chicago	12-23	ungeimpft	1665	65	223	75 %
					BOG	1716	17	57	

Als nach dem Ende des zweiten Weltkrieges die UNICEF gegründet wurde, übernahm diese Institution die Aufgabe, die BCG Impfung kostenlos in allen Entwicklungs- und vom Krieg geschädigten Ländern bereitzustellen. Unterstützt wurde sie dabei vom schwedischen und dänischen Roten Kreuz, welche sowohl den Impfstoff als auch ein Großteil der Impfteams stellte. So wurde 1948 auch Deutschland die Impfung angeboten. Dort war jedoch noch vielen Fachleuten das Unglück in Lübeck im Gedächtnis. Zwar hatte GRIESBACH 1945 in bescheidenem Umfang versucht, tuberkuloseexponierte Säuglinge nach der Methode WALLGREN's zu impfen, wobei aber unglücklicherweise einer der Säuglinge an einer Miliartuberkulose verstarb. Es konnte festgestellt werden, daß besagter Säugling in der präallergischen Phase engen Kontakt mit seinem, an offener Tuberkulose leidendem Vater gehabt hatte. Trotzdem führte dieser Vorfall zu einer erneuten Verunsicherung der Ärzteschaft. Das Angebot wurde dennoch am 11. Juni 1947 von den einzelnen Ländersachverständigen empfohlen und angenommen, und damit die BCG Impfung offiziell in Deutschland eingeführt. Es war keine Massenschutzimpfung vorgesehen, sondern die Schutzimpfung "tuberkulosegefährdeter, überwachbarer Personenkreise". KLEINSCHMIDT, der sich intensiv mit der Impfung befaßte, bemühte sich, das Vertrauen der breiteren Ärzteschaft durch sachliche Aufklärungsarbeit zu gewinnen.

1948 fand in Paris und Lille der 1. internationale BCG-Kongress statt. Auf der Schlußsitzung wurden 12 Resolutionen aufgestellt, die sowohl die Unschädlichkeit der Impfung als auch ihren guten Schutz vor einer Tuberkuloseerkrankung herausstellten und technische Richtlinien zu ihrer Durchführung festlegten.

In Brasilien, wo schon seit ca. 20 Jahren in großem Umfang fast ausschließlich oral geimpft wurde, verzeichnete man ebenfalls gute Erfolge. 1947 entwickelte de ASSIS eine Methode, die er "Vaccinacao concorrente" nannte. Hierbei wurde den Neugeborenen in den ersten sechs Lebensmonaten monatlich 100 mg BCG oral verabreicht. NASCIMENTO und ALVIM begannen im gleichen Jahr mit Impfungen nach der neuen Methode und konnten ausgezeichnete Erfolge erzielen (MARTINS, SAMPÃO, STEIN, ROSENBERG, de ASSIS, CARVALHO et al.). Durch die intermittierende Verabreichung wurde eine Desensibilisierung und damit eine abfallende Allergiekurve erreicht. Da schon seit längerer Zeit auf experimentellem Wege bekannt und bewiesen worden war, daß der Grad der Tuberkulinallergie nicht unbedingt ein Maßstab für die Größe der Immunität darstellt (CALMETTE, WILSON, RICH und JENNINGS, BIRKHAUG). Beides sind voneinander unabhängige Phänomene. Eine geringere Allergisierung kann unter Umständen

sogar als ein Vorteil betrachtet werden. Während aus Frankreich bei dieser Methode über gute Erfolge berichtet werden konnte, traten in Holland und in Polen eine größere Zahl von Komplikationen auf in Form von präaurikulären Fisteln. Die Ursache dafür wurde in der Verwendung des Kopenhagener BCG Stammes gesehen, bei dem eine höhere Restvirulenz gegenüber dem ursprünglichen BCG vermutet wurde. (HEISIG, SPIESS, STOJANOV)

In England herrschte über den Wert der Impfung lange Skepsis (WILSON). Erst 1949 entschloß sich die britische Regierung eine freiwillige Impfkation an Medizinstudenten und Krankenschwestern unter Leitung des Medical Research Council vornehmen zu lassen, die 1953 auf die freiwillige Impfung der sich im vorletzten Schuljahr befindlichen Kinder ausgedehnt wurde. Der bis heute weitergeführte Versuch (1972 über 50 000 Impfungen) wird als eine der genauesten Studien über die Wirksamkeit des BCG angesehen. Neben BCG ist in dieser Studie auch der 1937 von WELLS beschriebene "VOLE" Bazillus eingesetzt. Es handelt sich hierbei um das Mycobacterium tuberculosis var. muris, welches bei fast gleichem Antigenaufbau wie BCG eine sehr geringe natürliche Pathogenität besitzt. In zahlreichen Versuchen konnte gezeigt werden, daß der Vole Bazillus dem BCG in Bezug auf die Schutzwirkung gleichkommt (WAHLGREN, OLIN und WILDSTRÖM, COHN). Die letzten Ergebnisse des Medical Research Council (1972) lauteten: Schutz vor Erkrankung 82%, welcher im Laufe von 10-15 Jahren auf 50% abnimmt. Eine genauere Aufschlüsselung zeigt die Tabelle auf Seite 16.

In Deutschland berichteten 1953 KÖNIG und SCHULZE für Nordrhein-Westfalen und DAELLEN für Hessen über Erfahrungen und Ergebnisse der vom Roten Kreuz 1948 begonnenen Impfkation. Danach lag z.B. die Tuberkulosemorbidity in Nordrhein-Westfalen bei den Nichtgeimpften etwa zehnmal höher als bei den Geimpften. Die nachfolgende Tabelle auf Seite 17 über Erkrankungen und Sterbefälle an Tuberkulose in Nordrhein-Westfalen 1951 in der Altersklasse von 0-15 Jahren, zusätzlich unterteilt in verschiedene Krankheitsformen mit und ohne Bakteriennachweis zeigt die Reduzierung der Morbidity und Mortality bei BCG Geimpften recht eindrucksvoll.

Tab. 2 Tuberkulosen in 15 Jahren der Brit. Med. Res. Council Studie in Bezug auf das Intervall zwischen Versuchsbeginn und röntgenologischen oder klinischen Manifestationen.

Versuchsgruppe	Zahl der Teil- nehmer	Anzahl Tuberkulosen Intervall in Jahren					Jahresfrequenz auf 1000 Teiln. Intervall in Jahren					
		0-	2,5-	5-	7,5-	10-	0-	2,5-	5-	7,5-	10-15	
Nichtgeimpfte tuberkulinnegativ	12 867	68	92	41	26	11	5	2,12	2,89	1,30	0,83	0,26
	13 598	14	13	13	9	2	5	0,41	0,38	0,38	0,27	0,10
	5 817	7	5	6	5	1	1	0,48	0,34	0,41	0,35	0,07
Tuberkulin- reagenten auf 3 TE												
Induration ab 15 mm	6 866	64	31	17	7	11	5	3,75	1,83	1,01	0,42	0,48
Induration 5-14 mm	8 838	17	19	12	7	9	7	0,77	0,86	0,55	0,32	0,37
Tuberkulin- reagenten auf 100 TE	6 253	12	19	9	6	1	6	0,77	1,22	0,58	0,39	0,23
Alle Gruppen	54 239	182	179	98	60	35	29	--	--	--	--	--

Tab. 3 Erkrankungen und Sterbefälle an Tuberkulose in
Nordrhein-Westfalen 1951; Alter 0-15 Jahre

		Erkrankungen			Sterbefälle			
		♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	
Gruppe I a	Geimpfte	2	4	6	—	—	—	
	Nichtgeimpfte	80	59	139	11	16	27	
Gruppe I b	Geimpfte	1	2	3	—	—	—	
	Nichtgeimpfte	46	60	106	3	6	9	
Gruppe I c	Geimpfte	68	64	132	—	—	—	
	Nichtgeimpfte	3474	3149	6623	20	15	35	
Gruppe I d	Geimpfte	11	6	17	—	—	—	
	Nichtgeimpfte	634	541	1175	132	128	260	
Meningitis	Geimpfte	1	—	1	1	—	1	
	Nichtgeimpfte	143	136	279	100	92	192	
	Geimpfte	—	—	—	—	—	—	
	Nichtgeimpfte	40	43	83	20	26	46	

Gruppe I a = aktiv ansteckende Tuberkulose der Atmungsorgane mit Bakteriennachweis

Gruppe I b = aktiv ansteckende Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Bakteriennachweis

Gruppe I c = aktiv nicht ansteckende Tuberkulose (einschließlich Hilustuberkulose)

Gruppe I d = aktive Tuberkulose anderer Organe

Auch aus anderen Ländern wurde von ähnlich eindrucksvollen Ergebnissen berichtet, so aus Dänemark (HYGE), Finnland (SAVONEN), aus Schweden (WALLGREN), DDR (KALLABRIS) und Frankreich (MANDE).

Das Interesse wandte sich in den letzten Jahren nicht nur der Frage der Wirksamkeit und Schutzdauer der Impfung zu, sondern man beschäftigte sich besonders mit den Möglichkeiten der Verbesserung des Impfstoffes und seiner Standardisierung und auch mit der Erreichung einer längeren Haltbarkeit. Letzteres führte zur Entwicklung des BCG Trockenimpfstoffes. Ursprünglich sollten Gefriergetrocknete Bakterien mehr dazu dienen, einen bestimmten Zustand der Avirulenz längere Zeit zu fixieren (FROBISHER, KLEIN, CUMMINGS). 1940 setzte BRETEY dieses Verfahren zur Haltbarkeitsverlängerung des BCG Impfstoffes ein. Man bediente sich verschiedenster Adjuvantien und Trocknungsmethoden, jedoch vorerst ohne großen Erfolg (LESCHINSKAYA, BIRKHAUG, UNGAR). Dagegen konnten van DEINSE und SÉNÉCHAL einen Trockenimpfstoff herstellen, der, bei $+5^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt, nach 5 Monaten nur 10% Verlust an lebensfähigen Keimen aufwies. Japanischen Autoren gelang es später eine sog. thermostabile Trockenvakzine besonders für den Einsatz in warmen Klimazonen herzustellen.

Nachdem 1951 die tuberkulostatische Wirkung und gute Verträglichkeit des INH (Isonicotinsäurehydrazid) beim Menschen bekannt geworden war

(DOMAGK et al., MC DERMOTT), wurde von brasilianischen Autoren die Kombination von INH und BCG empfohlen, um die "Lücke" zwischen Impfung und Eintritt der aktiven Immunität zu schließen. Hierzu bedurfte es aber eines INH resistenten BCG Stammes, was wiederum Gefahren für den Impfling in sich barg (SPIESS). Man ist daher heute dazu übergegangen, bei stattgehabter oder möglicher Tuberkuloseexposition erst Chemoprophylaxe zu betreiben, um dann bei negativem Ausfall der Tuberkulinprobe nach MENDEL-MANTOUX die BCG vorzunehmen (SPIESS).

Im Laufe der letzten 20 Jahre hat die Zahl der Tuberkuloseerkrankungen, nicht zuletzt dank der BCG Impfung, in vielen Ländern ständig abgenommen, wobei der Rückgang in den sozial besser gestellten Ländern besonders groß war. Im gleichen Maße mehrten sich auch die Stimmen, die anzweifeln, ob gerade in den letzt genannten Ländern eine allgemeine BCG Impfung noch indiziert sei, auch im Hinblick auf die Zahl bekanntgewordener Komplikationen, die mit der BCG Impfung ursächlich in Zusammenhang gebracht werden. Hierbei handelt es sich um Osteomyelitiden und um Impftuberkulosen anderer Organe sowie bis 1975 um 22 bekannte Todesfälle.

Als Ursache der Todesfälle konnte fast immer eine hereditäre Insuffizienz des cellulären wie auch des humoralen Immunsystems gefunden werden (SPIESS, CALGREN et al., ESTERLEY et al., SICEVIC). WALLGREN stellte schon 1955 die Frage, ob mit dem Rückgang der Morbidität die Impfung nicht auf exponierte Personen beschränkt werden sollte, bei denen eine gezielte Indikation vorliegt. In Deutschland erachteten zu dieser Zeit noch zahlreiche Autoren die generelle Impfung der Neugeborenen für erforderlich (WUNDERWALD, LIEBKNECHT, HEISIG, TRUCKENBRODT, HIRSCHMANN, KLEINSCHMIDT). Dem gegenüber war FREERKSEN der Meinung, der sicherste Weg zur Ausrottung der Tuberkulose sei die Chemoprophylaxe und die Hygiene. Er forderte jährliche Tuberkulintestungen zur Fallfindung mit anschließender Differenzierung in Infizierte und Erkrankte durch Röntgenreihenuntersuchung. Diese Forderungen schlossen die Fortführung der BCG Impfung natürlich aus, da sie eine diagnostische Wertigkeit der Tuberkulintestungen unmöglich machen würde. Befürworter hielten diese Forderungen schlicht für unhaltbar und unverantwortlich (TRUCKENBRODT, WINDORFER). LOCK gelangte zu der Ansicht, daß sich die Tuberkulose immer mehr auf die älteren Jahrgänge zurückzieht und mit diesen irgendwann verschwindet, bzw. zu einer sporadisch auftretenden Infektionskrankheit wird. Nach seinen Berechnungen kann unter Zugrundelegung heutiger Werte und epidemiologischen Bedingungen durch 50 000 Impfungen nur eine Tuberkulose vermieden werden. SPIESS sieht die Indikation für die BCG Impfung so, daß bei einem Infektionsrisiko im Kindesalter von ca. 0,1%, wie es heute in der Bundesrepublik Deutschland der Fall ist, der Abbau der allgemeinen BCG Impfung zugunsten einer indizierten Impfung anzustreben ist, da sich heute in einer Nutzen-Schaden-Kalkulation einerseits 600-1200 pro Jahr zu verhütende Tuberkulosen im Kindesalter und andererseits 6000 Impfulcera, 60 persistierende Lymphknotentuberkulosen sowie der Verlust des Tuberkulinkatasters gegenüberstehen. Die indizierte Impfung müßte dann allerdings erheblich intensiviert werden.

Pathologie und Morphologie der BCG Impfreaktion

Während die Zahl der Veröffentlichungen über die BCG-Impfung in Bezug auf ihre Wirkung, Schutzdauer, Indikation und nicht zuletzt auch Komplikationen im Laufe der Zeit fast unübersehbar groß geworden ist, bewegen sich die Publikationen über die Morphologie der Impfreaktionen zahlenmäßig in einem weit engeren Rahmen. Der Hauptgründe liegen in dem weit größeren Interesse der Fachwelt an klinischen Details, als an der feingeweblichen Struktur einer Impfnarbe und ihrer Umgebung. Ein weiterer Grund mag in der technischen Entwicklung liegen, die es durch Elektronenmikroskopie, Histochemie und Autoradiographie erst in neuerer Zeit ermöglichte, nicht nur totes Gewebe, sondern die Lebensvorgänge der einzelnen Zelle zu verfolgen und darzustellen.

Schon CALMETTE hatte postuliert, daß bei der Impfung ein abgeschwächter, spezifischer Primärkomplex entstehe, welcher ursächlich für die Schutzwirkung gegen Tuberkulose im Sinne von Pirquet's "Allergie" verantwortlich sei. BRETEY konnte an der skarifizierten, mit BCG geimpften Meerschweinchenhaut, nach fünf Stunden eine leukozytäre Reaktion mit massenhafter Phagozytose von Tuberkelbakterien feststellen. Vom dritten Tage an verschwanden die Leukozyten und es traten Fibroblasten, Retikuloendothelzellen und Riesenzellen auf. In der sechsten Woche hatte die Gewebsreaktion ihren Höhepunkt erreicht. CATEL und DAELÉN zeigten, daß es nach BCG-Impfung zu einem "vollständigen, dermatogenen Primärkomplex" kam. KLEINSCHMIDT beschrieb den Effekt der intrakutanen BCG-Impfung als "ein kleines Knötchen von roter bis blau-roter Farbe bis Erbsgröße, welches sich nach 3-4 Wochen an der Injektionsstelle zeigt. Bei stärkerer Vergrößerung werden zahlreiche epitheloid-zellige Tuberkel sichtbar". Nach KLEINSCHMIDT handelt es sich ebenfalls um einen "echten, tuberkulösen Primärkomplex", jedoch ohne die, normalerweise vorhandene, ausgiebige Verkäsung. Durch isolierte Beobachtungen wurde nachgewiesen, daß am Injektionsort nach BCG-Vakzination spezifisches Granulationsgewebe entsteht (CORMSEN, ZAK). Andere Autoren beschäftigten sich mehr mit dem Schicksal der verimpften Bakterien, ohne näher auf die Histologie einzugehen (STRÖM und WILDSTRÖM, SPIESS, WETTERLAND und VOGELSANG).

VORTEL zeigte 1962 in seinem Artikel über den Ablauf der morphologischen Reaktion nach BCG-Impfung kein isoliertes Einzelbild, sondern stellte die Dynamik am Impfort im Laufe der Zeit dar. Er hatte mit seinen Mitarbeitern

7 Jahre lang systematisch die morphologischen Veränderungen studiert, die nach verschiedenen Zeitintervallen am Injektionsort entstanden. Das Untersuchungsgut bestand aus 41 Jungen und 38 Mädchen im Alter von 5 Tagen bis zu 13 Jahren, die alle plötzlich aus verschiedenen Gründen, die nachweislich nicht mit der BCG-Impfung zusammenhingen, ad exitum gekommen waren. Untersucht wurden außer dem Hautorgan in den meisten Fällen auch die regionären Lymphknoten, sowie fast alle anderen inneren Organe. Die Reaktionen zeigen in zeitlicher Aufgliederung folgende Befunde:

Bis zu 24 Stunden nach der Injektion fand sich um den Einstichort ein mit Leukozyten durchsetztes Infiltrat, welches zum Teil in das Unterhautfettgewebe und den angrenzenden quergestreiften Muskel reichte. Weiterhin kam es an einigen Stellen zum Zerfall des Unterhautfettgewebes und zur Darstellung von Drusen aus feinen Kristallnadeln. Eine vergleichbare leukozytäre Frühphase wurde auch bei anderen Impfstoffen gefunden (BANK, SIEGERT), außerdem von anderen Autoren bei der BCG-Impfung bestätigt (SPIESS). GUSEK gibt an, daß die leukozytäre Frühreaktion bei der Tuberkulose in ihrer Bedeutung strittig und mehr als eine unspezifische Reizantwort des Gewebes betrachtet wird, abhängig von Bazillenmenge, Gewebs- und Tierart und Reaktionslage. Nach eigenen elektronenmikroskopischen Befunden ist er jedoch nicht der Ansicht, daß die Leukozyten als Transportmittel im Sinne der Frühgeneralisation dienen, sondern nach ihrer elektronenoptisch sichtbaren Alteration eher als Phagozyten anzusprechen sind.

Die 4 Tage alte Läsion unterscheidet sich nach VORTEIL von dem früheren Bild nur durch die Zunahme histiozytärer Zellen sowohl an der Peripherie als auch im Zentrum des Herdes. Einige Histiozyten, vornehmlich an der Peripherie des Herdes, nehmen die Form von Epitheloidzellen an oder alterieren zu bizarren Formen. Im Zentrum sieht man einen körnigen Zerfall des Exsudates. Diese Strukturen kann man auch noch bei der dreiwöchigen Läsion beobachten.

GUSEK bemerkt zur Zytologie der Epitheloidzelle, daß diese bei entsprechendem Entzündungsreiz aus jeder beliebigen Zelle des "aktiven Mesenchyms" hervorgehen kann. Er selbst fand Anhaltspunkte für die Teilnahme quergestreifter Muskelzellen und Schwann'scher Zellen an der "epitheloidzelligen Metamorphose". Diese wird im allgemeinen als das Resultat einer Protoplasmaumwandlung nach Resorption und Verarbeitung besonderer, als "fremd" angesehener Stoffe, also als die Begleiterscheinung einer "intrazellulären, parenteralen Verdauung" be-

trachtet. WOLFART konnte autoradiographisch nachweisen, daß die Epitheloidzelle keine postmitotische, also ausdifferenzierte Zelle sei, sondern daß sie ihre Teilungsfähigkeit weiterhin beibehalte. GEDIGK definiert den Reiz zur epitheloidzelligen Metamorphose als gezielt durch die phosphathaltigen Lipide der Tuberkelbakterien verursacht.

In dem Exsudat der Reaktionszone bemerkte VORTEL eine große Anzahl nadelförmiger, verschieden langer und breiter Kristalle, die sich zu Büscheln zusammengelagert hatten. Da die Kristalle in ihrem zentralen Anteil mit Sudan III anfärbbar waren, kam er zu dem Schluß, daß es sich um Strukturen handeln müsse, die aus dem Neutralfett der Fettzellen entstanden seien. Auch in den Fettzellen des angrenzenden gesunden Gewebes fand er feine Kristallstränge. Der gesamte Herd wird im Laufe der Zeit von Granulationsgewebe umgeben, welches um die Kristalle Riesenzellen bildet, die zum Teil auch mehrkernig sein können. Besonders viele solcher mehrkernigen Riesenzellen fand er dann, wenn die Injektion vorwiegend in das Unterhautfettgewebe erfolgt war. Von den "Drusen" konnte man einen fließenden Übergang bis zu typischen Schaumankörpern finden. THEILLUM und HUG betrachteten das Vorhandensein von Schaumankörpern als Ausdruck einer verstärkten Abwehrleistung des Gewebes wie z.B. bei der produktiven Tuberkulose, bei der ebenfalls Schaumankörper gefunden werden können. GUSEK konnte dann später neben RASMUSSEN und CAULFIELD nachweisen, daß zugrundegehende Tuberkelbakterien unmittelbar an der Entstehung von Schaumankörpern beteiligt sind.

Ein weiterer Befund, der im Unterschied zum gewöhnlichen tuberkulösen Granulom stand, war die Anwesenheit von groben, doppelt brechenden Kristallen nichtlipoider Beschaffenheit. Diese, im Vergleich zu den lipoiden Kristallen seltenen Strukturen fanden sich meist im Zytoplasma der Riesenzellen oder der Langhans' Zellen. Eine Deutung dieser Elemente wird von VORTEL nicht gegeben, es wäre jedoch denkbar, daß es sich hier um Anlagerungen an eine nichtlipide Fraktion des Tuberkelbakteriums handelt. GUSEK konnte nämlich nachweisen, daß die einzelnen Bestandteile des Tuberkulins sich trennen und auf verschiedenen Wegen in die Zelle gelangen.

Ab 3. Monat post vaccinationem kommt es zur Rückbildung der Granulome, die mit dem Auftreten kollagener Fibrillen beginnen. Bis zu 12 Monaten post vaccinationem konnte SPIESS am Injektionsort tuberkulöses Granulationsgewebe nachweisen.

Während die Faservermehrung fortschreitet, nehmen Zahl und Größe der Epitheloidzellknötchen und die Zahl der Schaumannkörper langsam ab, bis zur Ausbildung einer fibrösen zellarmen Narbe. Nach VORTEI lag eine Vernarbung frühestens nach dem 4. Monat, regelmäßiger jedoch erst vom 8. Monat an vor. Bis zu 2 Jahren fand sich ein Zustand, bei dem neben der kollagenen Faserbildung noch deutlich spezifische Strukturen erkennbar waren. Nach 4 Jahren wurden stets nur noch Narben gefunden.

Über das Verhalten der regionären Lymphknoten ergeben sich folgende Beobachtungen (VORTEI und STOJANOV):

Bei den unter 2 Jahre alten Kindern beobachtete STOJANOV mikroskopisch eine mäßige Hyperplasie des lymphatischen Gewebes sowie einen Einstrom von monocytenähnlichen und stark aktivierten Retikulumzellen. Die lymphatische Gewebestruktur ist aufgelockert, in einzelnen Follikeln bestehen Anhäufungen epitheloidzelliger Strukturelemente, in der Rinde granulomartige Gebilde, die aus 5-6 Epitheloidzellen bestehen.

Erst kürzlich (1977) richteten BARTAL und KERNER über Granulombildungen bei Tumorpatienten nach intradermaler Gabe von MER-BOG (Methanol-Extraction-Residue). Sie beschreiben das histologische Bild der ihnen vorliegenden Biopsien und Lymphknotenpräparate, die zwischen der 2. und der 3. Woche von den Applikationsstellen entnommen waren, als eine chronische granulomatöse Reaktion mit Lymphozyten, Histiozyten und Epitheloidzellen, sowie Riesenzellen vom Langhans' als auch vom Fremdkörpertyp. Der Grad der Granulombildung sowie die Anzahl der Riesenzellen variierten je nach Entnahmedatum, wobei die ausgeprägtesten Veränderungen in den Präparaten in der 2. bis 6. Woche zu finden waren.

Bei den bis zu 5 Monaten alten Kindern traten nach STOJANOV die lymphatische Hyperplasie verstärkt und die epitheloidzellige Reaktion zahlreicher und auch stärker in Erscheinung. Die größeren Granulome zeigten eine im Zentrum liegende Masse aus degenerierten Zellen. Vereinzelt waren Riesenzellen vom Langhans' Typ nachweisbar, daneben kamen auch vereinzelt Fibroblasten vor. Bei seinen Beobachtungen traten die Veränderungen zwischen dem 2. und dem 9. Monat auf. Der Höhepunkt der Veränderungen ist im 10. Monat erreicht, in dem auch die Rückbildungsphase beginnt. Es bietet sich das Bild eines ausgeprägten hyperplastisch-proliferativen Prozesses. Die Makrophagen zeigen eine erhöhte

phagozytische Aktivität, die Epitheloidzellgranulome sind kleiner geworden, ihr histologischer Bau ist in dem Sinne verändert, daß die Anzahl der Epitheloidzellen geringer ist, Kapillaren einsprossen, und letztlich die Zahl der Fibroblasten zunimmt. Außerdem ist das Granulom nun von einem breiten Lymphozytenwall umgeben. Im weiteren Verlauf nimmt die Hyperplasie immer mehr ab, die Granulome bestehen hauptsächlich aus Fibrozyten, sowie vereinzelt Epitheloidzellen. Diese Vorgänge sind teilweise nach 3 Jahren noch nachweisbar.

Eigene Untersuchungen

In den Jahren 1975 bis 1978 wurden dem Institut Untersuchungsgut von 6 Fällen zugeleitet, bei denen nach BCG-Impfung an den Impfstellen bzw. an den regionalen Lymphknoten durch Einschmelzungen und Fistelbildungen Komplikationen eingetreten waren.

In diesen Fällen ergibt sich jeweils folgende Kasuistik:

Fall 1 Kind H. K., geb. am 24. 4. 1975, die BCG-Impfung erfolgte in der 1. Lebenswoche.

Am 27. 6. des Jahres wurde das sonst unauffällige Kind wegen einer bohnen-großen fluktuierenden Schwellung links inguinal in die Städtische Kinderklinik Gelsenkirchen stationär aufgenommen. Die Schwellung wurde inzidiert, dabei entleerte sich reichlich grüner Eiter (bakteriologisches Ergebnis des Hygiene Institutes Gelsenkirchen: Bact. prot. mirabilis). Daneben wurden einige Gewebsbröckel zur histologischen Untersuchung entnommen. Am 8. 8. 1975 wurde die Wunde wegen erneuter Abszedierung revidiert und die inguinalen Lymphknoten vollständig ausgeräumt. Tuberkelbakterien ließen sich im Wundabstrich nicht nachweisen.

Fall 2 Kind A. F., geb. am 14. 5. 1975, BCG-geimpft in der 1. Lebenswoche. Weitere anamnestiche Angaben sind nicht bekannt. Am 2. 7. 1975 erfolgte die Einsendung eines Leistenlymphknotens zur histologischen Begutachtung.

Fall 3 Kind M. L., geb. am 14. 5. 1975, BCG-geimpft in der 1. Lebenswoche. Weitere anamnestiche Angaben ebenfalls nicht bekannt, am 12. 8. 1975 erfolgte die Einsendung eines Leistenlymphknotens zur histologischen Begutachtung.

Fall 4 Kind A. C., geb. am 24. 3. 1975, BCG-Impfung in der 1. Lebenswoche. Weitere Angaben nicht bekannt. Zur histologischen Untersuchung gelangten ein Stückchen Haut sowie ein Leistenlymphknoten.

Fall 5 Kind L. St., geb. am 11. 4. 1975, BCG-Impfung in der 1. Lebenswoche. Nähere anamnestiche Angaben nicht bekannt, die Exzision erfolgte im Zuge einer Orchidopexie-Operation, da, laut Auskunft des behandelnden Urologen, der Impfbezirk ständig ulzerös verändert gewesen sei. Zur histologischen

Untersuchung gelangten 2 Lymphknoten sowie ein Gewebsstück.

Fall 6 Kind S.J., geb. am 31. 3. 1978, BCG-Impfung erfolgte in der 1. Lebenswoche.

Im Alter von 3,5 Monaten kleinhaselnußgroße, derbe Schwellung in der linken Leiste sowie Rötung der Haut. Der betroffene Lymphknoten wurde exzidiert und gelangte zusammen mit dem Hautstück zur histologischen Begutachtung.

Untersuchungsgut und Methode

Das Untersuchungsgut wurde, in 4% Formalin eingelegt, fixiert. Nach erfolgter Fixation wurde das Material in Paraffin eingebettet, anschließend erfolgte die Herstellung der Dünnschnitte mit dem Mikrotom. Zur Darstellung der einzelnen histologischen Strukturen kamen folgende Färbungen zur Anwendung:

1. Hämatoxylin-Eosion
2. Perjodsäure-Schiff-Färbung (PAS)
3. Van Gieson (Alaun-Hämatoxylin, Säurefuchsin, Pikrinsäure)
4. Giemsa (Azur-Eosion)

Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Fall 1

Präparate-Nr. 44918/75 (Gewebsbröckel)

Es handelt sich um ein lockeres Bindegewebe und Fettgewebe, welches von zahlreichen Leukozyten infiltriert ist. Es finden sich großflächige, fibrinoide Nekrosen. Um diese Nekrosezonen sieht man polymorphkernige neutrophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Histiozyten, von denen einige in Palisadenform nebeneinander stehen, differenzieren kann. Bei stärkerer Abblendung sind einige doppelt brechende Fremdkörper auszumachen, neben denen man Fremdkörperriesenzellen und solche vom Langhans-Typ sieht. Zeichen einer banalen Tuberkulose waren nicht vorhanden.

Diagnose: Es handelt sich um eine chronische, uncharakteristische, nekrotisierende und abszedierende, eitrige, granulomatöse Weichteilgewebsentzündung.

Präparate-Nr. 41157/75 (Leistenlymphknoten)

Die normale Gewebsstruktur des Leistenlymphknotens, der teilweise von einer stark aufgelockerten und von Leukozyten durchsetzten Kapsel umgeben ist, ist praktisch nicht mehr zu erkennen. Es findet sich hier ebenfalls eine Auflockerung sowie eine starke Leukozyteninfiltration. In diesen Leukozyteninfiltraten finden sich Gewebsnekrosen, welche durch ein verwaschenes Zellbild mit untergegangenen Kernen charakterisiert sind. Des weiteren findet man kleine Abszeßbildungen und Granulome, welche von einem gefäßreichen Granulationsgewebe mit

Histiozyten, Lymphozyten und Leukozyten umgeben. Hingegen finden sich keine Riesenzellen sowie Verkäsungen.

Diagnose: Es handelt sich um eine akute, nekrotisierende, abszedierende, eitrige, teilweise granulomatöse Lymphadenitis.

Fall 2

Präparate-Nr. 38039 (Leistenlymphknoten)

In der Übersicht sieht man eine intakte Kapsel und im Inneren zahlreiche runde Aufhellungen, die von einem stärker angefärbten Saum umgeben sind. Das Bild läßt an Boeck'sche Granulome denken. Im Inneren dieser Herde findet man bei stärkerer Vergrößerung abgestorbene Zellen. Diese sind von einem Histiozytenwall umgeben, in welchem sich auch Epitheloidzellen und Leukozyten befinden. Die Histiozyten zeigen teilweise eine typische palisadenartige Anordnung. Daneben fallen kleinere Abszesse auf, die von Epitheloidzellen umgeben sind, welche wiederum in Leukozytenansammlungen liegen. Vereinzelt findet man dort auch Langhanszellen. Eine vermehrte Bindegewebsbildung läßt sich nicht nachweisen.

Diagnose: Es handelt sich um eine granulomatöse und abszedierende Lymphadenitis.

Fall 3

Präparate-Nr. 45464/75 (Leistenlymphknoten)

Die nur teilweise erhaltene Kapsel des Lymphknotens ist leukozytär infiltriert. Diese Infiltration setzt sich im Randsinus in stärkerem Maße fort. Das lymphatische Gewebe ist von zahlreichen verschieden großen Nekrosen durchsetzt, um welche sich Leukozyten, Histiozyten und Lymphozyten anlagern. Ganz vereinzelt findet man auch Epitheloidzellen. Zeichen einer banalen Tuberkulose waren nicht vorhanden.

Diagnose: Es handelt sich um eine chronische, granulomatöse, nekrotisierende, eitrige, teilweise abszedierende Lymphadenitis.

Fall 4

Präparate-Nr. 32054/75 (Haut, Leistenlymphknoten)

Beim ersten Präparat handelt es sich um ein Stück Haut. Man sieht eine regelrechte Epidermis, die scharf gegen die Unterlage abgegrenzt ist. Im Corium und hauptsächlich in der Subcutis findet man Reste eines Hohlraumes, der von mit Leukozyten durchsetzten schleimigen Massen ausgefüllt ist. Umgeben sind diese Räume von einem Granulationsgewebe, welches ebenfalls von Leukozyten infiltriert ist. Weiter kann man Fibroblasten und Fibrozyten, sowie neugebildete Kollagenfasern und Kapillare sehen.

In dem 2. Präparat erkennt man einen Lymphknoten, der eine teilweise erhaltene

Kapsel aufweist. Im lymphatischen Gewebe findet man zahlreiche rundliche Knötchenbildungen, deren Zentrum aus abgestorbenen Zellmassen besteht. Der Rand wird aus Histiozyten und Leukozyten gebildet, die sich zu einem dichten Wall zusammenschließen. Epitheloidzellen oder solche vom Langhans-Typ konnten nicht gefunden werden.

Diagnose: Es handelt sich um eine uncharakteristische, granulomatöse, teilweise superinfizierte Lymphadenitis und um eine uncharakteristische Weichteilentzündung mit Abszessbildung in dem mitentnommenen Hautstückchen.

Fall 5

Präparat-Nr. 69901/77 (2 Leistenlymphknoten, 1 Gewebsstück)

Die beiden Lymphknoten sind jeweils von einer intakten Kapsel umschlossen. In der Übersicht erkennt man ein etwas aufgelockertes Parenchym, sowie zahlreiche Follikel (Sekundär- und Tertiärfollikel). Praktisch alle Lymphfollikel sind von einem dichten Lymphozytenwall umschlossen. In den verbreiterten Marksträngen und in den ebenfalls verbreiterten Randsinus finden sich auch reichlich Lymphozyten. Im Randsinus weiterhin einige abgeschilferte Endothelien. Des weiteren trifft man auf Leukozyten jedoch nur in geringer Anzahl, Leukozyteninfiltrationen lassen sich nicht nachweisen.

In dem Gewebsstück fällt ein zentraler bröckeliger Herd auf. Es handelt sich hierbei teilweise um käsige Nekrosen, an deren Rand vereinzelt Verkalkungen nachweisbar sind. Diese Nekrosen weisen einen schmalen Saum aus Epitheloid- und Plasmazellen auf, in dem auch mehrkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ zu finden sind. Daneben erkennt man vereinzelt Herde, deren Zentrum von Histiozyten und mehrkernigen Zellen umgeben ist, wobei letztere jedoch zum Typ der Fremdkörperriesenzellen gehören. Der gesamte Herd ist von einem breiteren Wall aus Fibroblasten, Fibrozyten und neugebildeten kollagen Fasern gegen die Umgebung abgekapselt.

Diagnose: Es handelt sich um eine bindegewebig abgekapselte Impfreaktion nach BCG-Impfung mit noch in Gang befindlicher tuberkulöser Reaktion und um eine uncharakteristische chronische Lymphadenitis der mitentnommenen Lymphknoten.

Fall 6

Präparate-Nr. 42670 + 42671/78 (Leistenlymphknoten, Hautstück)

In dem ersten Präparat handelt es sich um ein grau-weißes Fettgewebstück, an dessen Rande man intakte Lymphfollikel erkennen kann. In der Übersicht sieht man weiterhin ausgeprägte Fibrosen sowie einige kleine und größere Herdbildungen. In der Vergrößerung zeigt sich ein Epitheloidzellsaum um eine zentrale Verkäsung mit leukozytären Infiltraten und einzelnen Langhansriesenzellen. Vereinzelt findet sich auch mehr produktive

Knötchenbildung.

In dem 2. Präparat erkennt man in der Übersicht eine regelrecht gebaute Epidermis mit Hornlamellen, sowie normales Bindegewebe mit Haarfollikeln und Talgdrüsen. In dem kutanen Bindegewebe und im subkutanen Fettgewebe zeigen sich jedoch massive entzündliche Infiltrate, bestehend aus Plasmazellen, Leukozyten und Lymphozyten. Auch finden sich Histiozytenansammlungen und kleine Verkäsungen, die von einem Epitheloidzellsaum umgeben sind. Innerhalb der Verkäsungen liegen zum Teil massive Leukozyteninfiltrate. Vereinzelt findet man im Randsaum der Verkäsungen auch Langhans'sche Riesenzellen.

Diagnose: Es handelt sich um eine exsudative und verkäsende Tuberkulose vom Typ der Tuberkulosis cutis colliquativa der Haut und um eine exsudative und verkäsende Tuberkulose des mitentnommenen Lymphknotens.

Die histologischen Veränderungen in Relation zum Entnahmezeitpunkt post vaccinationem (6 Fälle) sind in nachfolgender Tabelle noch einmal schematisch zusammengefaßt.

Tab. 4 Schematisierte Darstellung der histologischen Veränderungen in Abhängigkeit von der Zeitspanne der Impfung bis zur Excision

Alter	Fall-Nr.	Material	Infiltrationen		Nekrosen		Granulombildung	Riesenzellen
			leukozytär	lymphozytär	fibrinoid	verkäsend		
6 Wochen	2	Lymphknoten	+	-	+	-	++	+
8 Wochen	1	Gewebsbröckel	++	+	+	-	+	+
		Unterhaut	++	+	+	-	+	-
11 Wochen	3	Lymphknoten	++	+	+	-	+	+
		Haut	++	-	+	-	++	-
ca. 2 Jahre	5	Lymphknoten	+	++	-	-	-	-
		Gewebsstück	-	(+)	-	+	++	+
14 Wochen	6	Lymphknoten	++	+	-	+	+	+
		Haut	++	+	+	+	++	+

Diskussion

Während bei der BCG-Impfung die wahrnehmbare Anschwellung der regionären Lymphknoten als Zeichen des BCG-Primärkomplexes angesehen wird, und als normale Impfreaktion gilt, betrachtet man die abszedierende Lymphadenitis mit oder ohne Fistelung als eine Komplikation, die in der Regel therapeutisch angegangen werden muß. Die Angaben über die Häufigkeit dieser Komplikationen schwanken beträchtlich wie die Tabelle auf Seite 32 verdeutlicht.

Um diese divergenten Zahlangaben besser verstehen zu können, ist es notwendig, zunächst näher auf die möglichen Parameter einzugehen, die eine solche Komplikation hervorrufen können.

Komplikationen können entstehen durch:

1. die Impftechnik,
2. den Impfstoff unmittelbar;
3. Impfstoffverunreinigungen,
4. die Reaktion des Organismus auf die Impfung,
5. exogene Einflüsse.

ad 1. Komplikationen durch die Impftechnik

Die nicht streng intrakutane Injektion dürfte nach BAUMANN wohl die häufigste Ursache für eine lokale Komplikation darstellen. Er gibt an, daß die Komplikationsrate bei seinen Patienten bei 0,15%, bei Impfungen, die mit der gleichen Vaccine von Hausärzten durchgeführt wurden, lag sie bei 0,43%. JAKOBSEN zeigte daß bei subkutaner Injektion in 50% der Fälle Nekrosen entstanden, bei intrakutaner dagegen nur in 9%. In diesem Zusammenhang weist MOHR nach Erfahrungen im eigenen Untersuchungsgut und nach experimentellen Ergebnissen besonders auf die Entstehung von Abszessen und Fisteln bei Platzierung des Impfdépôts in das subkutane Fettgewebe hin, die dadurch zustandekommen, daß Fettgewebseinknospen und Gewebeeinschmelzungen Anschluß an die Haarfollikel bekommen und die Follikel sowohl zur Leitschiene für die Ausbreitung des Infiltrates als auch zum Drainageschlauch und damit zum Fistelgang werden. Bei intrakutaner Impfung seien diese Komplikationen nicht beobachtet worden.

GLADKE und STICKL konnten 1975 in Deutschland beobachten, daß nach dem Wechsel der BCG Vaccine aus Regionen mit hoher Impffrequenz weniger Schadensmeldungen einliefen, als aus anderen Regionen. HENNESSEN kam nach sorgfältiger Analyse der klinischen Daten von Impfungen zu dem Schluß, daß ein Großteil der Impf-ulzera durch zu tiefe Injektion verursacht wird. Interessant ist, daß die Zahl

Tab. 5 Komplikationsrate als Lymphknotenabszesse in Bezug zur Impfdosis und Alter der Geimpften bei verschiedenen Autoren

Autor	BCG-Impfaktion in	Zahl der Impflinge	Dosis mg BCG oder Keimz./ml	Alter d. Impflinge	Zahl der Lymphkn. abszesse in %
Ustvedt (1950)	mehrere Länder	62 000	0.05 mg	0-12 Jahre	0.03
	Polen	8 104	0.05 mg	0-18 Jahre	0.075
	Deutschland	40 265	0.05 mg	0-18 Jahre	0.027
		38 000	0.05 mg	0-18 Jahre	0.0026
Daelen (1950)	Hessen	162 865	0.05 mg	3-18 Jahre	0.014
König, Schulze (1953)	Nordrhein-Westfalen	600 000	0.05 mg	0-25 Jahre	0.0027
Puntigam (1954)	Österreich	700 000	0.05 mg	alle Altersstufen	0.0003
Guld et al. (1955)	England	1513	0.15 0.075 0.038	Neugeborene	25.0 10.0 5.0
Baumann (1956)	Schweiz	35 207 7 486	8 Mill/ml 10 Mill/ml	alle Altersstufen	0.07 0.85
Mande (1957)	Frankreich Nordafrika	182 000 54 608	0.075 0.075	Kinder 0-21 Jahre	0.044 0.86
Stoppelman u. Drion (1958)	Holland	674 577 357	2x0.033 2x0.016 2x0.010	Neugeborene	26.0 7.1 3.1
Hall (1959)	England	3488		Kinder über 3 Monate	11.2

der lokalen Komplikationen bis ca. zum 10. Lebensjahr ansteigt um dann wieder abzufallen (SPIESS). BAUMANN führt dieses Phänomen auf den Umstand zurück, daß sich mit steigendem Lebensjahr die Cutis verdickt, und somit die intrakutane Injektion leichter von statten geht. Bei der Impfmethode nach ROSENTHAL liegt die Komplikationsrate insgesamt niedriger als bei der intrakutanen Impfung (BIRKHAUG). Wegen der wachsenden Narben ist die Multipunkturtechnik jedoch nur für Erwachsene und ältere Schulkinder anwendbar.

ad 2. Komplikationen durch den Impfstoff

Über Reaktionsunterschiede bei der Verwendung der verschiedenen BCG-Stämme sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch ist von verschiedenen Autoren berichtet worden. STOJANOV konnte aufzeigen, daß bei intraperitonealer Injektion verschiedener Substämme von BCG bei Meerschweinchen, unterschiedliche pathomorphologische Veränderungen auftraten. Es zeigte sich z.B., daß der sowjetische Stamm eine gemäßigte und gleichmäßige Hyperplasie des Retikulo-Endothels und kleine histiozytär-epitheloidzellige Granulome hervorrief, wogegen der brasilianische Stamm eine schwächere Hyperplasie des Retikulo-Endothels, jedoch eine frühere Bildung von epitheloidzelligen Granulomen, in denen häufig nekrotische Herde anzutreffen waren, hervorrief. GULD legte 1955 eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen der Impfdosis einerseits und der Zunahme an lokalen Komplikationen andererseits bei Verwendung der dänischen BCG-Vaccine dar. Die Komplikationsrate lag bei Verimpfung von 0,0375 mg um 5%, bei 0,075 mg waren es 10% und bei 0,15 mg 25%. Die Tuberkulinsensitivität, gemessen am Umfang der Hautreaktion stieg dagegen nur unwesentlich an. Eine Erhöhung der Keimzahl pro Impfdosis der schweizerischen BCG-Vaccine, die von BAUMANN versuchsweise angewandt wurde, führte zu ähnlich eindrucksvollen Resultaten, wie GULD sie beschrieben hat. In Deutschland ergibt sich für die Zunahme der Impfkomplicationen 1975 ein ähnliches Bild: Der BCG-Trockenimpfstoff vom Stamm "Göteborg" enthielt laut Behring-Kodex am Ende der Laufzeit noch mindestens 10^6 lebende Keime. Da der WHO die Schutzwirkung dieses Impfstammes als zu schwach erschien, wurde die Umstellung auf Vaccine des Stammes "Kopenhagen" empfohlen. Laut europäischer Pharmakopoe muß dieser pro Dosis zwischen 22 Mill. VE (= vermehrungsfähige Einheiten) enthalten, wenn ein befriedigendes Immunisierungsergebnis erzielt werden soll. Da der gleiche Impfstoff in Frankreich und Skandinavien seit längerer Zeit ohne nennenswerte Komplikationen in Gebrauch ist, vermuteten die Behring-Werke, daß die vermehrten Komplikationen

durch Verwendung von Chargen, die mit ihrer Keimzahl an der oberen Normgrenze lagen, hervorgerufen worden sind. HENNESSEN konnte in einem Vergleich beider Impfstoffe feststellen, daß die Zahl der Nebenreaktionen beim Meerschweinchen mit steigender Keimzahl bei beiden Stämmen zunimmt, wobei der Anstieg beim Stamm "Kopenhagen" jedoch wesentlich steiler ist. OEHME und SIEGEL-JOOS untersuchten die Dosis-Wirkungs-Beziehungen des Stammes "Kopenhagen" an Säuglingen. Dabei trat bei einer Dosis von 160 000 VE in 95% der Fälle eine Tuberkulinkonversion ein, ohne daß es dabei zu Nebenreaktionen kam. Über die Dauer der Konversion konnte sie jedoch noch keine Angaben machen.

Im Juli 1977 brachten die Behring-Werke eine Neuausbietung der Vaccine auf den Markt mit einer Keimzahl zwischen 100 000 und 300 000 VE pro Dosis. In einer prospektiven Studie wurde bei einer Konversionsrate von über 90% auf 769 Impfungen ein Lymphknotenabszeß gesehen, das entspricht einer Prozentzahl von 0,13%. VIVELL und KIEFER berichten über 4 921 Impfungen an Kindern, die allerdings stets von demselben Impfarzt durchgeführt wurden. Hierbei mußten nur zwei Kinder mit einem etwa kirschgroßen eingeschmolzenen Leistenlymphknoten behandelt werden. Bei 750 Tuberkulinproben, die 3-4 Monate nach der Impfung ausgeführt wurden, zeigte sich eine Konversionrate von 95,1%.

ad 3. Verunreinigungen des Impfstoffes

Verunreinigungen des Impfstoffes mit solchen Substanzen, welche ihrerseits eigene Wirkungen bzw. Nebenwirkungen lokaler oder systemischer Art hervorrufen können, kommen dank der strengen Fertigungs- und Qualitätskontrollen heutzutage praktisch nicht vor. Als Verunreinigungen sind jedoch auch solche Substanzen zu betrachten, welche lediglich dazu dienen, die eigentliche Wirksubstanz bezüglich ihrer Haltbarkeit und/oder Kompatibilität zu unterstützen. Untersucht wurde vor allem die den meisten Impfstoffen zugesetzte Substanz Aluminiumhydroxyd $\text{Al}(\text{OH})_3$. Über die morphologischen Veränderungen nach Injektion von Impfstoffen mit Aluminiumhydroxyd Zusatz haben mehrere Autoren berichtet:

BANK verfolgte die lokalen Gewebsreaktionen nach subkutaner Injektion von Pertussis-Impfstoffen mit einer Quote an $\text{Al}(\text{OH})_3$ beim Meerschweinchen. Am Ort der Injektion entwickelte sich ein umschriebener leukozytärer Infiltrationsherd mit rasch einsetzender histiozytärer Demarkation. Daraufhin erfolgte eine Aktivierung von Makrophagen und deren Differenzierung zu Epitheloidzellen. Zu diesem Zeitpunkt traten auch Riesenzellen auf. Bei einer

Kontrollinjektion einer Keuchhustenbakterienaufschwemmung ohne Aluminiumhydroxytzusatz blieb die Bildung von Epitheloid- und Riesenzellen aus. SIEGERT beobachtete die lokalen Reaktionen nach Gaben von Masernadsorbatimpfstoff am Meerschweinchen. Bei intrakutaner Injektion stellten sich rasch eine ausgeprägte Exsudation, sowie, von Leukozyten infiltrierte Nekrosen ein. Nach wenigen Tagen traten Histiozyten auf; es erfolgte eine Zunahme der lymphozytär-histiozytären Reaktion mit Auftreten von Plasmazellen und mehrkernigen Riesenzellen. Stets wurde eine Fistelbildung mit Ableitung der nekrotischen Massen nach außen beobachtet. Wie Kontrollimpfungen belegten, war die Granulombildung allein auf den Adjuvanzzusatz zurückzuführen, wogegen das Virusantigen nur eine flüchtige Lymphozyteninfiltration verursachte.

Analoge Veränderungen nach Injektion von Grippen-Adsorbatimpfstoff beim Meerschweinchen wurden von MEYER-EVERDT beobachtet.

Die auch von anderen Autoren (DI BIASI, JOERGENSEN) beobachtete Makrophagenaktivierung mit anschließender epitheloidzelliger Differenzierung mit Auftreten von Riesenzellen vom Langhans- oder Fremdkörpertyp etwa 3 Wochen post vaccinationem, veranlaßten COHRS und SCHULTE, sowie GIRGENSOHN von einem "spezifischen Aufbau" bzw. von einem Aluminiumhydroxytgranulom zu sprechen.

ad 4. Reaktion des Organismus auf die Impfung

Die Reaktionslage des zu impfenden Organismus auf BCG, sei sie nun temporärer Natur, oder aber genetisch bedingt, ist, besonders bei Massenimpfungen, klinisch vorab nur schwer zu erfassen. Die Antwort des Organismus kann, je nach Schwere eines eventuellen Immundefektes, von einer überschüssenden Hautreaktion bis zur Generalisation der Impfbakterien im gesamten Organismus reichen. Durch das genetisch bedingte Fehlen wichtiger Immunfaktoren, besonders wenn die Träger der spezifischen Abwehr, die Makrophagen oder deren Mediatoren, die T-Lymphozyten betroffen sind, kann die Reaktion auf die BCG-Impfung unter dem Bild einer BCG-Histiozytose deletär sein. Histologisch zeichnet sich diese Reaktion nach KAISERLING durch eine diffuse retikuloseartige Makrophagenvermehrung mit weitgehender Zerstörung der Lymphknotenstruktur aus. In den Makrophagen finden sich massenhaft säurefeste Stäbchen, welche elektronenmikroskopisch nur geringe Abbauerscheinungen zeigen. Epitheloidzellen werden nur vereinzelt, Langhans-Zellen gar nicht gebildet. Zur Formation von Tuberkeln kommt es nicht.

Eine ebenfalls überschüssende Reaktion des Organismus auf die Impfung kann dadurch zustande kommen, daß gerade bei älteren Impfungen, mangels genügender

Tuberkulinvortestung, die Impfung in die präallergische Phase einer natürlichen tuberkulösen Infektion fällt; die verstärkte Reaktion am Impfort ist dann im Sinne eines Koch'schen Phänomens zu sehen. Dieses Risiko wird in Ländern mit einer größeren Anzahl jährlicher Tbc-Erstinfektionen bei größeren Impfkationen auf immerhin 5% geschätzt. Bei Neugeborenen besteht dieses Risiko nicht, da eine angeborene Tbc-Infektion nicht bekannt ist. GENZ weist ebenfalls besonders auf Komplikationen infolge ungenügender Vortestung hin. Über rassenbedingte Unterschiede in der Reagibilität berichtet MANDE, der bei gleicher Impftechnik und bei Verwendung desselben Impfstoffes in Nordafrika wesentlich häufiger Lymphadenitiden fand, als in Frankreich. KUSKE weist besonders auf die veränderte Reaktionslage im Verlauf von einigen Viruskrankheiten hin. Die Gefahr besteht in diesem Fall darin, daß eine bereits positive Tuberkulinempfindlichkeit im Verlauf von einigen Kinderkrankheiten, wie z. B. Masern oder Scharlach, wieder negativ werden kann. Außerdem ist bei solchen Kindern noch der reduzierte Allgemeinzustand zu berücksichtigen. PUNTIGAM und SPRINGLER berichten beispielsweise von einem Kind, das 6 Wochen post vaccinationem an Masern und Scharlach erkrankte. Die anfangs normale Impfreaktion komplizierte sich im Verlauf der Krankheit zu einem schlecht heilenden Ulcus. KALKOFF berichtet über einen nach BCG-Impfung aufgetretenen Fall von Tuberkulosis cutis colliquativa, den er ebenfalls auf eine veränderte, individuelle Reaktionslage des Organismus zurückführt.

ad 5. Exogene Einflüsse

Exogenen Einflüssen liegen unspezifische Reaktionen und Komplikationen am Impfort, in erster Linie Sekundärinfektionen mit anderen Erregern, sei es durch Verunreinigung des Instrumentariums, oder durch Zerkratzen des Impfknotchens mit Besiedelung des Impfulcus durch pathogene Keime, zugrund. GENZ konnte z. B. bei 93 Impfkomplicationen 12-mal hämolytische Staphylococcen nachweisen. MONCORPS schließt in diesem Zusammenhang eine temporäre Resistenzminderung gegenüber Staphylococcen nach BCG-Impfung nicht aus. KALKOFF stellt bei impetigenösen Veränderungen mechanische Insulte in den Vordergrund, bei Kleinkindern besonders das Kratzen an der Impfstelle infolge Juckreizes. Beobachtet wurden in diesem Zusammenhang ebenfalls die Bildung von Narbenkeloiden, epithelialen Zysten an der Impfstelle, sowie das Auftreten von urticariellen Exanthenen und Ekzemen (JOERGENSEN, GENZ, STRÖDER und ZEISEL).

Hinsichtlich der histologischen Differentialdiagnose ergeben sich aufgrund der vorhergegangenen Ausführungen zwei Fragestellungen:

1. Die Differentialdiagnosen, die vom Aufbau und Zellbild her in Frage kommen,
2. die Möglichkeit einer Unterscheidung zwischen einer ausschließlich "spezifischen Komplikation" oder einer, auf dem Boden der Impfung entstandenen Sekundärinfektion, sowie der histologische Nachweis einer nicht streng intrakutan durchgeführten Impfung.

ad 1. Hier kommen besonders die banale Lymphknotentuberkulose in Betracht, sowie des weiteren die Sarkoidose und eventuell durch andere Impfungen verursachte Impfgranulome, außerdem die heute selten gewordene Katzenkratzkrankheit. Hier kann das mikroskopische Präparat im Einzelfall, ohne Kenntnis von klinisch-anamnestischen Daten, zu differentialdiagnostischen Erwägungen Anlaß geben. MOHR weist auf diese Tatsache, gerade bei der Lymphknotendiagnostik besonders hin.

ad 2. Nach HORWITZ und MEYER kann das Vorliegen einer spezifischen Komplikation nur dann als eindeutig erwiesen gelten, wenn die Veränderungen klinisch bzw. pathologisch-anatomisch charakteristisch sind oder in unmittelbarem örtlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen und in ihnen Tuberkelbakterien mit den Eigenschaften des BCG durch bakteriologische Untersuchungen nachgewiesen sind. Fehlt entweder das eine oder das andere Kriterium so ist die Diagnose einer spezifischen Komplikation zumindestens zweifelhaft.

Beim histologischen Vergleich des vorliegenden Untersuchungsgutes mit dem unter anderem von VORTEL beschriebenen histologischen Ablauf der Impfreaktion und unter Einbeziehung der vorab aufgezeigten Entstehungsmöglichkeiten einer Komplikation nach BCG-Impfung lassen sich folgende Feststellungen treffen: Abweichend von dem von VORTEL und auch STOJANOV beschriebenen Reaktionsablauf, bei dem es nur in den ersten Tagen post vaccinationem zur Ausbildung einer "leukozytären Frühreaktion" kommt, finden sich in dem vorliegenden Untersuchungsgut in 5 Fällen noch nach 1,5 bis 3,5 Monaten eine massive leukozytäre Infiltration, sowohl im Bereich der entnommenen Hautstücke als auch in den mitentnommenen regionären Lymphknoten. Diese ausgeprägte leukozytäre Reaktion spricht histologisch für das Vorliegen einer, im Gefolge der BCG-Impfung aufgetretenen Sekundärinfektion, welche sich im Falle 1 des Untersuchungsgutes durch den Nachweis von *Bacterium proteus mirabilis* auch bakteriologisch einwandfrei nachweisen läßt.

Bei den in 2 Fällen mitentnommenen Hautstücken zeigen sich histologisch

Abszeßbildungen und ausgedehnte Fettgewebsnekrosen im Unterhautfettgewebe. Dieses Bild entspricht den unter anderem von MOHR beschriebenen histologischen Veränderungen bei anderen Impfstoffen, die auftreten, wenn eine Fehlplatzierung des Impfstoffes in die Subcutis erfolgt war. Gerade für die ECG-Impfung ist aber die streng intrakutane Impfung die wesentliche Voraussetzung für das Vermeiden von Impfkomplicationen im Sinne von Abszedierungen und Fistelbildungen, da diese bei zu tiefer Injektion nahezu zwangsläufig auftreten, wie es von MOHR aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Subcutis (Anschluß der Einschnellungen an die Haarfollikel, die dann als Fistelgang dienen) einleuchtend dargestellt werden konnte.

Im Fall 5 (hier erfolgte die Entnahme nahezu 2 Jahre nach ECG-Impfung) findet sich histologisch in dem mitentnommenen Lymphknoten das Bild einer uncharakteristischen chronischen Lymphadenitis, wie es auch von VOTEL und STOJANOV 2 Jahre post vaccinationem beschrieben wird. Auffällig sind jedoch die in dem mitentnommenen Gewebstück enthaltenen Fremdkörperriesenzellen mit Einschlüssen, welche sich innerhalb des spezifischen Granulationsgewebes fanden.

Nach VOTEL treten diese Fremdkörperriesenzellen mit Einschlüssen besonders in den Fällen auf, wenn die Injektion vorwiegend in das Unterhautfettgewebe erfolgt war, was zum Zerfall von Fettzellen des unteren Fettgewebes mit Bildung von Fettsäurekristallen und nicht lipoiden Kristallen führte, welche er wiederum für die Persistenz der Fremdkörperriesenzellen verantwortlich machte.

Aufgrund dieser histologischen Besonderheiten läßt sich aussagen, daß in zwei Fällen sicher, und in einem Fall wahrscheinlich eine Fehlplatzierung des Impfdepots in die Subcutis erfolgt ist, was aus den weiter oben aufgeführten Gründen mit einer höheren Komplikationsrate belastet ist, weshalb der Hersteller des Impfstoffes - die Behring-Werke - eindringlich auf die streng intrakutane durchzuführende Applikation des Impfstoffes hinweisen. In den übrigen Fällen ist aufgrund der Persistenz der ausgeprägten leukozytären Reaktion eine Komplikation unspezifischer Natur im Sinne einer Sekundärinfektion als sehr wahrscheinlich anzusehen, wobei in einem Fall der Nachweis der Sekundärinfektion bakteriologisch zusätzlich gesichert werden konnte. Es handelt sich hierbei also um Komplikationen, die im Verlauf der ECG-Impfung aufgetreten sind, für die der Impfstoff als solcher jedoch nicht ursächlich verantwortlich zu machen ist.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die morphologischen Reaktionen und Komplikationen nach BCG-Impfung dargestellt. Die Fragestellung ergab sich aus einem Untersuchungsgut von 6 Fällen, die dem Institut zur histologischen Begutachtung als Komplikation nach BCG-Impfung übergeben wurden.

Nach einer kurzen Literaturübersicht über die Geschichte der BCG-Impfung wird der zeitliche Ablauf der morphologischen Veränderungen nach BCG-Impfung am Injektionsort und in den zugehörigen regionären Lymphknoten beschrieben, wobei es nach einer rein leukozytären Frühphase nach 3 Wochen zur Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes kommt. Diese Granulationsgewebe, welches sich von gewöhnlichem tuberkulösen Granulationsgewebe nach VORTEL durch das Vorhandensein von Schaumann-Körpern und nicht lipoiden Kristallen unterscheidet, zeichnet sich nach 4 Monaten durch eine Vermehrung kollagener Phasen aus, so daß schon ab 8 Monaten nach der Impfung eine Narbe entwickelt sein kann, die regelmäßig aber erst nach 4 Jahren vorhanden ist.

Es folgt die Vorstellung des Untersuchungsgutes mit Beschreibung der histologischen Veränderungen. In der anschließenden Diskussion wird näher auf die verschiedenen Möglichkeiten der Entstehung von Impfkomplicationen eingegangen, beim histologischen Vergleich der von VORTEL und auch STOJANOV beschriebenen Impfreaktion und dem eigenen Untersuchungsgut kann aufgezeigt werden, daß es sich in allen Fällen um unspezifische Komplikationen handelt, welche in 3 Fällen auf nicht streng intrakutane Applikation des Impfstoffes - wie sie von den Herstellern der BCG-Vaccine ausdrücklich gefordert wird - zurückzuführen sind. In den anderen Fällen läßt sich aufgrund einer für den Normalablauf der Impfreaktion atypischen teils massiven leukozytären Infiltration eine im Gefolge der BCG-Impfung aufgetretene Sekundärinfektion als sehr wahrscheinlich ansehen und in einem Fall durch Nachweis von *Bact. proteus mirabilis* auch bakteriologisch erhärten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

- A R I M A , R. Studien über die Tbc im Landbezirk
Hokaido, Röntgenreihenuntersuchungen
nach BCG-Impfung in Skidzunai
Kekhaku 19 18-19 (1941)
- A R I M A , R.,
A O Y A M A und
O H N A W A Über ein neues spezifisches Tuberku-
loseschutz- und Heilmittel
Dtsch. Med. Wschr. 50 666-668 (1924)
- A S S I S , A. de The oral Application of BCG
Fortschr. Tuberk. Forschung 8 105
(1957)
- B A R T A L , A. und
H. K E R N E R Granuloma formations in patients
after injection of methanol extrac-
tion residue (MER-BCG)
J. of clinical pathology 30
1149-1153 (1977)
- B A N K , H. Inaugural Dissertation Münster 1966
- B A U M A N N , Th. Die Impfkomplicationen mit der
schweizerischen BCG-Vaccine
Schw. Med. Wschr. 86 1175-1181 (1956)
- D I B I A S I , W. Aluminiumhydroxytgranulom beim
Menschen
Z b l allg. Path. 91 486 (1954)
- B I R K H A U G , K. Allergy and immunity in experimen-
tal tuberculosis; variations in
blood cells of guinea pigs prevented
from ever becoming allergic during
immunization with BCG in solid para-
ffin and during virulent infection
Acta Tbc scand. 15 59-109 (1941)

B I R K H A U G , K.

Virulence and tuberculo-genic studies of 60 consecutive weekly lots of BCG-Vaccine produced by standard technique
Amer. Rev. tbc 59 567-588 (1949)

B R E T E Y , J.

Remarque sur la role joué par differents excipients pour sensibiliser le cobaye au BCG par la méthode des scarifications
Comt. rend. Soc. biol. 133
644-646 (1940)

B R I T I S H
M E D I C A L
R E S E A R C H
C O U N C I L

BCG and vole bacilles vaccines in prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life
Bull. Wld. Hlth. Org. 46 371-385
(1972)

C A L G R E N , L. E. ,
C. G. H A N S S O N

Fatal BCG infection in an infant with congenital lymphocytopenic agammaglobulinémie
Acta paediatr. Scand. 55
636-644 (1966)

C A L M E T T E , A.

La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG
Massonet et Cie Paris 1927

C A L M E T T E , A.

La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG dans les familles de médecins
Ann. Inst. Pasteur 49 Supplement
1932

CALMETTE, A.,
C. GUERIN

Sur quelques propriétés du bacille
tuberculeux cultivé sur la bile
C. R. Sci. (Paris) 147 1456-1459
(1908)

CATEL, W.,
M. DAELÉN

Die theoretische Begründung der
Tbc-Schutzimpfung nach Calmette und
praktische Impferfahrungen in Hessen
Beitr. Klin. Tuberk. 102 531-543
(1950)

COHN, M.,
H.-J. CORPER

Studies with vole (meadow mouse)
acid fast bacilles; virulence,
pathogenicity and specific allergic
sensitizing and immunizing
properties
Am. Journ. clin. Path. 13 18-27
1943

COHRS, P. und
F. SCHULTE

Aluminiumhydroxytgranulom bei Tieren
Z b l allg. Path. 89 77-82 (1952/53)

v. DEINSE, F.,
F. SÉNÉCHAL

Freeze dried (lyophilized) BCG
Tubercle 31 157-163 (1950)
Vaccination with freeze dried BCG
preliminary clinical report
Tubercle 31 185-189 (1950)

Mc DERMOTT, W.

Isonicotinic acid derivatives in
tuberculosis treatment; History of
the development of Tbc-drugs
Trans. Nat. tbc Ass. 48 48-59 (1952)

DOMAGK, G.

Eine weiterer Beitrag zur experimen-
tellen Chemotherapie der Tuberkulose
(Neoteben)
Dtsch. Med. Wschr. 77 573-578 (1952)

- ESTERLEY, J. R.
et al.
Disseminated BCG in twin boys with
presumed chronic granulomatous di-
sease of childhood
Pediatrics 48 141-144 (1971)
- FREEKSEN, E.
Für die BCG-Impfung besteht in
der BRD keine Indikation mehr.
Münch. Med. Wschr. 115
905-908 (1973)
- FROBISHER, M.,
KLEIN, G. C.,
CUMMINGS, M. M.
Preservation of Mycobacteria by
desiccation in vacuo
Am. Rev. Tbc 60 621-627 (1949)
- GEDIGK, P.
" Die Entzündung " in:
Hamperl, Lehrbuch der allgemeinen
Pathologie und path. Anatomie
Verl. Springer Berlin 1974
- GENZ, H.
Vermeidbare und unvermeidbare
Folgen der BCG-Impfung
Monatsschr. Kinderheilk. 99
253-261 (1951)
- GIRGENSOHN, H.
Das Tetanolgranulom
Z b l allg. Path. 100 354 (1960)
- GLADKE, E.,
E. STICKL
Die Mannheimer Impfwischenfälle
Dtsch. Ärzteblatt 26 1929-1930
(1975)
- GORMSEN, H.
On the occurrence of epitheloid cell
granulomas in the organs of BCG-
vaccinated human beings
Acta path. et microbiol. scand.
39 117-120 (1956)

GRIESBACH, R.

Die BCG-Schutzimpfung
G. Thieme Verlag Stuttgart 1954

GULD, J.

Suppurative Lymphadenitis
following intradermal BCG-
vaccination of the Newborn
Brit. Med. Journal Vol II
1048-1054 (1955)

GUSEK, W.

Histologische und vergleichende
elektronenmikroskopische Unter-
suchungsergebnisse zur Zytologie,
Histogenese und Struktur des
tuberkulösen und tuberkuloiden
Granuloms
Med. Welt 15 850-866 (1964)

HEISIG, F.

Der Wert der Calmette-Schutz-
impfung
Dtsch. Med. Wschr. 84 1620-1624
(1959)

HENNESSEN, W.

BCG: Fragen der Impfstoffprüfung
Die gelben Hefte XVI 12-17 (1976)

HORWITZ, O.,
J. MEYER

The safety record of BCG-vaccina-
tion and untoward reactions ob-
served after vaccination
Fortschr. Tuberc. Forsch. 8
245-271 (1957)

HUG, H.

Über die Einschlüsse in den Lang-
hansschen Riesenzellen, ihre
Beziehungen zur produktiven Tuber-
kulose und ihre genetischen Zu-
sammenhänge
Schweiz. Z. Path. Bakt. 18
223-240 (1953)

KLEINSCHMIDT, H.

Schlußwort zu E. FREERKSEN: "Ist die
Tuberkuloseschutzimpfung überholt?"
Med. Welt 14 1883-1888 (1963)

Das Problem der Tuberkuloseaus-
rottung

Münch. Med. Wschr. 106
1668-73 (1964)

Bedeutung der BCG-Schutzimpfung bei
der Tuberkulose

Med. Welt 15 1785-1790 (1965)

Der heutige Stand der Kindertuber-
kulose in Deutschland

Münch. Med. Wschr. 107
1919-1923 (1965)

KOCH, R.

Die Ätiologie der Tuberkulose
Berl. klin. Wschr. 221-230 (1882)

KÖNIG, H.,
H. SCHULZE

Die Durchführung und das Ergebnis
von 600 000 Tuberkuloseschutz-
impfungen mit BCG im Lande
Nordrhein-Westfalen
Mitt. Behringwerke Heft 27 (1953)

KUSKE, F. A.

Komplikationen der Tuberkulose-
schutzimpfung
Bundesgesundheitsblatt 4 68-74
(1961)

LESHCHINSKAYA, E. N.

Immunizing value of BCG dry glucose
vaccine
Am. Rev. Soviet. Med. 3 210-215
(1946)

LEVINE, M. C.,
M. P. SACKETT

Results of BCG immunization in
New York City
Am. Rev. Tbc 53 517-32 (1946)

LIEBKNECHT, W. L.

Erfahrungen mit der planmäßigen
gezielten Tbc-Schutzimpfung
Dtsch. Med. Wschr. 82
2000-2006 (1957)

LOCK, W.

Grundzüge einer modernen Tuberkulose-
bekämpfung mit besonderer Berück-
sichtigung der ungezielten
BCG-Impfung
Prax. Pneum. 29 1-7 (1975)

MANDE, R.

BCG-Vaccination in France and
North Africa; organization,
complications
Adv. Tuberc. Res. VIII 154-170 (1957)

MEYER -
EVERDT, I.

Inaugural Dissertation Dui. Münster 1968

MOHR, H.-J.

Die Morphologie der Impfreaktion in:
"Aktuelle Impfprobleme".
Ärztebesprechung Gelsenkirchen
29.10.1969, herausgegeben vom Ge-
sundheitsamt Gelsenkirchen
Behring-Werke Kontor Dortmund

MOHR, H.-J.

Sarkoidose (Morbus Boeck) in:
R. Hoppe: Sarkoidose
Schattauer Verlag 1965

MONCORPS, C.

Ref. auf d. 71. Tagung rhin.-west.
Dermatologen in Düsseldorf 1950

OEHME, J.
H. SIEGLE - JOOS

Dosis-Wirkungs-Beziehungen des
BCG-Impfstoffes für Neugeborene
Untersuchungen über den Stamm
1331 Kopenhagen
Dtsch. Med. Wschr. 101 1447-1450
(1976)

PUNTIGAM, F.,
P. SPRINGLER

Analyse der den österreichischen
Gesundheitsbehörden gemeldeten Er-
krankungen nach BCG-Impfung
Öst. Z. Kinderheilk. Band 6
364-372 (1951)

RASMUSSEN, P.,
J. B. CAULFIELD

The Ultrastructure of Schaumann
bodies in the Golden Hamster
Lab. Invest. 9 330-338 (1960)

RICH, A. R.,
F. B. JENNINGS,
L. M. DOWNING

The persistence of immunity after
the abolition of allergy by de-
sensitization
Bull. John Hopkins Hosp. 53
172-193 (1933)

ROSENTHAL, S. R.,
E. LESLIE und
E. LOEWINSON

BCG vaccination in all age groups
methods and results of a strictly
controlled study
J. A. M. A. 136 73-79 (1948)

ROSSIGNOL, H.
M. VALLÉE

Experiences sur la vaccination anti-
tuberculense des bovins selon le
procédé de M. von Behring
Rev. des la tuberculose, Paris
217-239 (1906)

SAVONEN, S

BCG-vaccination in Finland
Acta tuberc. scand. (suppl 26)
122-124 (1950)

- S I C E V I C , S. Generalized BCG-tuberculosis with fatal course in two sisters
Acta Paediat. scand. 61 178-184 (1972)
- S I E G E R T , W. Inaugural Dissertation Münster 1968
- S P I E S S , H. Die Tuberkuloseschutzimpfung, in "Impfkompendium" von H. Spiess
2. Auflage, G. Thieme Verlag 1976
- S P I E S S , H. Über die Wirkung der BCG-Impfung im Tierversuch
Beitr. klin. Tuberk. 108
209-226 (1953)
- S P I E S S , H. ,
H. S C H O E N Die Dauer des Bestehens des Primärinfektes nach der BCG-Schutzimpfung
Mschr. Kinderheilk. 102
212-216 (1954)
- S T O J A N O V , D. P. Vergleichende Untersuchungen über pathomorphologische Veränderungen, hervorgerufen durch verschiedene Dosen der drei Substämme von BCG
Zentralblatt allg. Path. 100
249-258 (1959)
- S T O J A N O V , D. P. ,
G. P. Z A G U R O V Über die mikroskopischen Veränderungen bei BCG-geimpften Kindern
Zentralblatt allg. Path. 104
486-494 (1962)
- S T R Ö D E R , J. ,
H. Z E I S E L Nässendes Ekzem unter dem Erscheinungsbild des sog. scrofulösen Ekzems nach Calmette Impfung
Arch. Kinderheilkunde 143 92-98
(1951)

STRÖM, L.,

G. WILDSTRÖM

Quelques experiences concernant
l'immunité antituberculeuse
effectuées à l'aide de bacilles
radio-actifs
Acta paediatr. Uppsala 40
213-217 (1951)

TAGUNGSBERICHT

Einführung der BCG-Impfung in
Deutschland
Tuberkulosearzt 1,2 46-49
(1947/48)

TAGUNGSBERICHT

I. Internationaler BCG Kongress
Tuberkulosearzt 1,2 765-766
(1947/48)

TEILUM, G.

Nature of double contured and
stratified intracellular bodies
in Sarcoidosis
(Boeck-Schaumann)
American J. Path. 25 85-97
(1949)

TRUCKENBRODT, H.,

E. HIRSCHMANN

Zur Notwendigkeit der BCG-Schutz-
impfung
Dtsch. Med. Wschr. 91
479-484 (1966)

UNGAR, J.

Viability of freeze-dried BCG
cultures
Tubercle 30 2-4 (1949)

VIVELL, O. und

I. KIEFER

Die BCG-Impfung: Klinische Er-
fahrungen
Die gelben Hefte XVII
146-150 (1978)

VOGT, D.

Tuberkulose: Allgemeine Übersicht
in: OPITZ, M. , F. SCHMID Handbuch
der Kinderheilkunde Band V
Springer Verlag, Berlin 1963

VORTEL, V.

Der morphologische Ablauf der
Reaktion nach BCG-Impfung
Virchows Arch. path. Anat. 336
46-58 (1962)

WAHLGREN, F.,

G. O L I N und

G. W I L D S T R Ö M

New strain of tubercle bacillus
isolated in England from voles and
results of immunization experiments
Nord Med. 22 943-945 (1944)

WALLGREN, A.

Should Mass vaccination with BCG
be discontinued in Scandinavia
Acta paediatr. Scand. 44
237-253 (1955)

WALLGREN, A.

Calmette vaccination in Sweden
Sw. Nat. Ass. against Tbc
Stockh. 1947

WALLGREN, A.

Einige Probleme der Calmettschen
Impfung
Dtsch. Med. Wschr. 86 105-110
(1961)

WELLS, A. Q.

Tuberculosis in wild voles
Lancet 1 1221-1225 (1937)

WETTERLAND, P.,

TH. M. VOGELSANG

Intradermal injection in the
guinea pig
Acta path. microbiol. Scand. Suppl.
148 207-218 (1961)

W I L S O N , G. S.

The value of BCG-vaccination in
control of tuberculosis
Brit. Med. Journ. 2 855-859
(1947)

W O L F A R T , W.

Histoautoradiographische Unter-
suchungen zum Stoffwechsel und zur
Genese des tuberkulösen Granula-
tionsgewebes
Habilitationsschrift Freiburg/
Breisgau 1962

W U N D E R W A L D , A.

Warum Tuberkuloseschutzimpfung
Dtsch. Med. Wschr. 82 1999-2000
(1957)

Z A K , F. und
L. S U L A

Experimental Studies on the
morphology of vole bacilles in-
fection to the development of the
socalled Schaumann bodies
Path. et Microbiol. (Basel)
23 456-471 (1960)

Lebenslauf

Am 21. Oktober 1951 wurde ich als Sohn des Apothekers Fritz Edelbroich und seiner Ehefrau Agnes, geborene Helf , in Altenhundem, jetzt Iernestadt, geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Altenhundem, nach bestandener Aufnahmeprüfung wechselte ich anschließend in das von Jesuiten geleitete Aloisius-Kolleg zu Bonn, Bad Godesberg über, wo ich im Juni 1970 das Abitur bestand.

Mit dem Sommersemester 1972 nahm ich das Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn auf, wo ich im März 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1974 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von Bonn aus, wo ich auch die klinischen Semester verbrachte, wechselte ich nach bestandenen 2. Teil des dreiteiligen Staatsexamens im Mai 1978 zu Ableistung des Praktischen Jahres an das akademische Lehrkrankenhaus der Universität Bonn, die Kreiskrankenhaus GmbH in Waldbröl. Im April 1979 legte ich dort und in Bonn den dritten Teil des Staatsexamens ab und erhielt am 17. Mai 1979 die Approbation.

Vom 17. Mai 1979 bis 17. Oktober 1980 war ich im Kreiskrankenhaus Waldbröl als Assistent in der Kinderklinik tätig, ab 1. November 1980 werde ich in demselben Hause eine Stelle als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik antreten.

